

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(5)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(8)



Int. Cl.:

C 07 c, 169
A 61 k, 17/00
C 07 f, 7/08

Deutsche Kl.:

12 o, 25/01
30 h, 2/10
12 o, 26/03

(10)

Offenlegungsschrift 2004 516

(11)

Aktenzeichen: P 20 04 516.3

(29)

Anmeldetag: 2. Februar 1970

(43)

Offenlegungstag: 10. September 1970

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 3. März 1969

(33)

Land: Amt für Erfindungs- und Patentwesen, Ost-Berlin

(31)

Aktenzeichen: WP 138382

(54)

Bezeichnung: Steroidverbindungen

(61)

Zusatz zu: —

(52)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: VEB Jenapharm, X 69 Jena

Vertreter: —

(72)

Als Erfinder benannt: Hartmann, Werner, Barnikol-Oettler, Dr. Kurt;
Teichmüller, Gerhard, X 69 Jena

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

Off 2004 516

G 8 70 009 837 2212

6/100

2004516

Steroidverbindungen

Die Erfindung bezieht sich auf Steroidverbindungen, deren Ketoximgruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind und ein Verfahren zur Darstellung dieser Verbindungen.

Aus der Literatur über Gaschromatographie von natürlichen Steroidgemischen ist ein Hinweis bekannt, daß Oxime unter den Bedingungen, die zur Silylierung von tertiären Hydroxylgruppen angewandt werden, Trimethylsilyloximinoverbindungen ergeben.

Diese Verbindungen sollen gute Gaschromatographische Eigenschaften besitzen und stark hydrolyseempfindlich sein, sie sind jedoch im einzelnen nicht beschrieben. Aus der Silikonchemie ist ein Verfahren bekannt, bei dem Nichtsteroidketoxime mit Trimethylchlorsilan in Pyridin zu polymerisierbaren Trimethylsilyloximinoverbindungen umgesetzt werden, die als hydrolysebeständig bezeichnet werden.

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist es, daß mit Pyridin als Lösungsmittel gearbeitet werden muß, um die während der Reaktion aus dem Trimethylchlorsilan entstehende oder die als Katalysator zugegebene HCl abzufangen. Von anderen Reaktionen bei Steroiden, die unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt werden, ist bekannt, daß die notwendige Entfernung des Pyridins aus dem Reaktionsgemisch sehr arbeitsaufwendig ist, weil sie in der Regel durch Wäsche mit Säuren und folgende Neutralisation erfolgen muß. Im Falle der Herstellung von Trialkylsilyloximinoverbindungen ist jedoch die Anwendung einer Wäsche mit Säure nicht möglich, weil diese durch geringe Säuremengen sofort der Hydrolyse zu Oximen unterliegen. So ist es unvermeidlich, daß bei der Aufarbeitung Pyridinreste im Substrat verbleiben, deren vollständige Entfernung durch Umkristallisationen zu Ausbeuteverlust-

009837/2212

ten führt.

Bei der Anwendung des zur Silylierung von Hydroxysteroiden bekannten Verfahrens der Schmelze mit trimethylsilylacetanid auf Steroidoxime konnten die gewünschten Verbindungen hergestellt werden. Diese Reaktion ist jedoch im Hinblick auf ihre technische Durchführbarkeit und auch dadurch, daß während der Reaktion Acetamid entsteht, welches aus dem Reaktionsprodukt nur schwer und unter Ausbeuteverlusten zu entfernen ist, für die Herstellung reiner Trialkylsilyloximinosteroide nicht geeignet.

Der Zweck der Erfindung ist die Herstellung noch nicht bekannter, als Arzneimittel einsetzbarer Steroidverbindungen, deren Ketoximgruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu, eine, ein Verfahren zu erarbeiten, das die Herstellung von hoch gereinigten Steroidverbindungen, deren Ketoximgruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind, im technischen Maßstab gestattet, wobei die Anwendung von Pyridin als Lösungsmittel und die damit verbundenen Nachteile vermieden werden sollen.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Steroide mit einer oder mehreren Oximgruppierungen im Ringe, System und/oder in der Leitenskette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Racemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder veretherte Hydroxylgruppen, Ketogruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken- oder Alkingruppen enthalten können, mit Hexamethyldisilazan vorzutragen mit Hexamethyldisilazan in einem mit Wasser misch-

009837/2212

BAD ORIGINAL

baren, dipolaren aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Dimethylacetamid zu Trialkylsilyloximinosteroiden umgesetzt werden.

Bei Zimmertemperatur verläuft die Silylierung relativ schonend und quantitativ, sie kann aber auch durch Erwärmen im Wasserbad beschleunigt werden. Eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ist auch möglich, wenn dem Reaktionsgemisch Triethylchlorosilan zugesetzt wird, wobei der Anteil so zu bemessen ist, daß der daraus freiwerdende Chlorwasserstoff von dem aus Hexamethyldisilazan entwickelten Ammoniak gebunden werden kann. Diese Arbeitsweise ist angebracht, wenn gleichzeitig tertiäre Hydroxylgruppen mit silyliert werden sollen. Alle erfindungsgemäß hergestellten Trialkylsilyloximinosteroide hydrolysieren schon bei Anwesenheit geringer Säuremengen unter Rückbildung der Oxime. In verschiedenen Fällen reichen schon protonenliefernde Lösungsmittel wie Alkohole zur Spaltung aus. Daher war die Feststellung überraschend, daß trotz der hohen Hydrolyseempfindlichkeit der Trialkylsilyloximinosteroide die Isolierung der Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch erfindungsgemäß so erfolgen kann, daß diese durch Zugabe von Wasser kristallin ausgefällt oder aus der wäßrigen Phase mit nicht protonenliefernden Lösungsmitteln, vorzugsweise Kohlenwasserstoffen wie n-Hexan oder Benzin, extrahiert werden können.

Enthalten die zur Einsatz kommenden Steroidketoxime noch freie Hydroxylgruppen, so werden diese ebenfalls silyliert. Im Steroid vorhandene acylierte Hydroxylgruppen oder Aethergruppen erhalten bleiben erhalten, das Gleiche gilt für, egebenenfalls vorhandene Halogen substituierten, Doppel- und Dreifachbindungen.

009837/2212

BAD ORIGINAL

Metale werden nicht angegriffen, wosurch sich die Möglichkeit ergibt, Steroide mit mehreren Ketogruppen partiell zu ketalisieren und die noch freien Ketogruppen in Oxime und Oximsilylather zu überführen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Trialkylsilyloximinosteroiden im technischen Maßstab mit einem geringen Aufwand an Arbeitszeit und mit leicht zugänglichen Einsatzstoffen. Die Nachteile der bisher bekannten Verfahren werden dabei vermieden. Die Trialkylsilyloximinosteroide zeigen im Gegensatz zu den relativ schwer löslichen Oximen eine außerordentlich gute Lipoidlöslichkeit, die nicht vorauszusehen war. Verschiedene der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen eine überraschende physiologische Wirkung. Diese Wirkungen eröffnen in Verbindung mit der guten Lipoidlöslichkeit die Möglichkeit, diese Verbindungen für Depotpräparate zu verwenden. So besitzen die erfindungsgemäß hergestellten Noräthisteronderivate hervorragende pharmakologische Eigenschaften, welche die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Fertilitätskontrolle ermöglichen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachstehend durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1:

β -Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien:

1 g L- β -Methoxy-17-oximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien werden in 10 ml Dimethylacetamid gelöst und mit 3 ml Hexamethyldisilazan versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt einen Tag bei Zimmertemperatur stehen, wird dann mit Wasser versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

009837/2212

Fp: 72 bis 76 °C

Umkristallisation aus n-Hexan (980 mg)

Fp.: 75 bis 78 °C. $[\alpha]_D: +54^\circ$ (c = 1, Hexan)

Beispiel 2:

L-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien:1 g L-3-Methoxy-17-oximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien in 15 ml

Dimethylsulfoxid werden mit 3 ml Hexamethyldisilazan versetzt und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aufarbeitung nach Beispiel 1 ergibt 960 mg Trimethylsilyloximinoverbindung: Fp: 74 bis 77 °C; Umkristallisation aus n-Hexan.

Fp.: 75 bis 78 °C $[\alpha]_D: -56^\circ$ (c = 1, Hexan).

Beispiel 3:

17 β -Acetoxy-7-trimethylsilyloximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien:200 mg 17 β -Acetoxy-7-oximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,6 ml Hexamethyldisilazan versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die nach Zusatz von Wasser kristallisierende Substanz wird mit Wasser gewaschen und aus Hexan umkristallisiert. 135 mg 1. Fraktion.Fp.: 110 bis 113 °C $[\alpha]_D: -292^\circ$ (c = 1; Hexan) $\lambda_{\text{max}}: 277 \text{ m}\mu$ $\epsilon \approx 16000$

Nach Beispiel 3 werden aus den entsprechenden Oximinosteroiden folgende Verbindungen hergestellt:

3-Trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien.

Fp.: 73 bis 75 °C

17 β -Trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren

Fp.: 80 bis 90 °C (Isomerengemisch)

3,6-Di-trimethylsilyloximino-pregn-20-äthylenketal

Fp.: 112 bis 115 °C.

009837/2212

ORIGINAL INSPECTED

17 β -Acetoxy-4-chlor-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androst- α -en

Fp.: 119 bis 126 °C (Isomerengemisch)

17 β -Propionoxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androst- α -en

Fp.: 130 bis 133 °C (Isomerengemisch)

β ,20-Di-trimethylsilyloximino- Δ^4 -pregnen

Fp.: zwischen 90 und 130 °C (Isomerengemisch)

$3\alpha,6\alpha$ -Diacetoxy-17 α -hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregn-4-en-3 α -ol

Fp.: 155 bis 160 °C

Beispiel 4

$3\alpha,6\alpha$ -Diacetoxy-20-trimethylsilyloximinopregn-4-en-3 α -ol

1 g $3\alpha,6\alpha$ -Diacetoxy-20-oximino-pregn-4-en-3 α -ol in 10 ml Dimethylformamid werden mit 2 ml Hexamethylidisilazan und 0,6 ml Trimethylchlorsilan versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser kristallisiert 1 g Trimethylsilyloximino-Verbindung aus. Umkristallisation aus n-Hexan.

Fp.: 146 bis 149 °C [d]_D: + 22° (c = 1, n-Hexan)

Nach Beispiel 4 werden aus den entsprechenden Oximinosteroiden folgende Verbindungen hergestellt:

$3,16\alpha$ -Li-trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrien

Fp.: 140 bis 142 °C

DL- β -Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)8}$ -Östratetraen

Fp.: 128 bis 132 °C

β -Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrien

Fp.: 139 bis 143 °C

$3,17$ -Di-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androst- α -en

Fp.: 128 bis 131 °C
009837/2212

$\beta\alpha, \beta\alpha$ -Diacetonyl-20-trimethylsilyloximino- Δ^{16} -pregnen

Fp.: 149 bis 151 °C

17 β -Acetoxy-17 α -äthinyl-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -Östren

Fp.: 109 bis 112 °C

Di-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)8}$ -Östratetraen

Fp.: 90 bis 95 °C

3-(2'-Tetrahydropyranolöxy)-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -

Östratrien

Fp.: 114 bis 118 °C

17 α -Äthinyl-17 β -trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino-

Δ^4 -Östren

Fp.: 110 bis 115 °C (Isomerengemisch)

009837/2212

Patentansprüche

1. Steroidverbindungen mit einer oder mehreren Trialkylsilyl-keto-ximgruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Razemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder verätherte Hydroxylgruppen, Ketogruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken oder Alkingruppen enthalten können.

2. 3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien

3. L-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien

4. 17 β -Acetoxy-7-trimethylsilyloximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien

5. 3-Trimethylsiloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien

6. 17 β -Trimethylsiloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren

7. 3,6-Li-trimethylsilyloximino-pregnan-20-äthylenketal

8. 17 β -Acetoxy-4-cis-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androstene

9. 17 β -Propionoxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androstene

10. 3,20-Li-trimethylsilyloximino- Δ^4 -pregnen

11. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-17 α -hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan

12. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan

13. 3,16 α -Li-trimethylsiloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien

14. L,L-3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -östratetraen

15. 3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien

16. 3,17-Li-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androstene

17. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-20-trimethylsilyloximino- Δ^{16} -pregnen

18. 17 β -Acetoxy-17 α -Ethinyl-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren

009837/2212

16. L,L- β -Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)8}$ -Östratetraen

20. β -(2'-tetrahydropyranloxy-)-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrien

21. 17 α -Athinyl-17 β -trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -Östren

22. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Steroide mit einer oder mehreren Ketoximgruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Razemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder verätherte Hydroxylgruppen, Ketogruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken- oder Alkingruppen enthalten können, mit Hexaalkyldisilazan in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel zu Trialkylsilyloximinosteroiden umgesetzt werden.

23. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere im Steroidmolekül vorliegende Ketoximgruppierungen und gegebenenfalls noch vorhandene, primäre, sekundäre und tertiäre Hydroxylgruppen mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorsilan vollständig silyliert werden.

24. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere im Steroidmolekül vorliegende Ketoximgruppierungen sowie noch vorhandene primäre und sekundäre Hydroxylgruppen mit Hexamethyldisilazan silyliert werden, wobei gegebenenfalls vorhandene tertiäre Hydroxylgruppen nicht angegriffen werden.

25. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxime von partiell keta

009837/2212

lisierten polyketosteroiden silyliert werden.

36. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß den Ansprüchen 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der Trialkylsilyloximinosteroide aus der Reaktionslösung durch Fällung mit Wasser oder Extraktion der mit Wasser verdünnten Reaktionslösung und anschließender Kristallisation erfolgt.

009837/2212

